

**MORPHOLOGISCHE BEFUNDE BEIM KONGENITALEN
PYRUVAT-DEHYDROGENASE-DEFEKT**

von
LEONARD SMARCZYK
1977

1978

Aus dem pathologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Hort

**MORPHOLOGISCHE BEFUNDE BEIM KONGENITALEN
PYRUVAT-DEHYDROGENASE-DEFEKT**

Dissertation
zur
Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
LEONARD SMARCZYK
1977



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen
Fakultät der Universität
Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.med. Reinauer

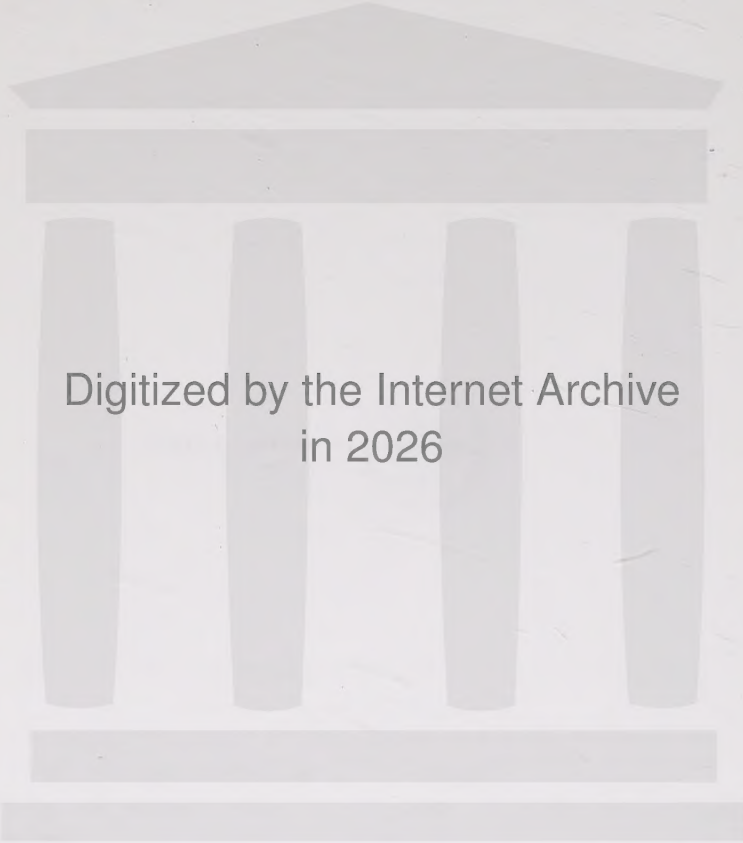
Referent

gez.: Prof.Dr.med.H.Müntefering

Korreferent

gez.: Prof.Dr.med.H.-J. Bremer

In Dankbarkeit meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0084

INHALT

<u>EINLEITUNG</u>	Seite 1
Darstellung der Stoffwechselwege des Pyruvats	Seite 2
<u>FALLBERICHT</u>	Seite 6
Obduktionsprotokoll	Seite 12
Histologische Befunde	Seite 16
Elektronenmikroskopische Befunde	Seite 22
Pathologisch-Anatomische Diagnose	Seite 26
<u>DISKUSSION</u>	Seite 27
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	Seite 36
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	Seite 38

MORPHOLOGISCHE BEFUNDE BEIM KONGENITALEN

PYRUVAT-DEHYDROGENASE-DEFEKT

Bei dem vorliegenden Fall handelt es sich um einen 2 1/2 Monate alt gewordenen weiblichen Säugling, der mit der klinischen Diagnose "Lactatazidose bei noch ungeklärter Stoffwechsellaage" zur Obduktion gelangte.

Zuletzt war das Kind in der Klinik III (Direktor Prof. Dr. H.J. Bremer) der Universitätskinderklinik Düsseldorf stationär behandelt worden. Die noch nach dem Tode des Kindes weitergeführten klinischen Untersuchungen ergaben einen "Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt".

Die klinischen Befunde werden gesondert publiziert. (Wendel und Mitarbeiter, 1978)

Da bisher eingehende pathologisch-anatomische Untersuchungen im Zusammenhang mit dem hier beschriebenen Defekt fehlen, sollen in der vorliegenden Arbeit auch die morphologischen Befunde ausführlich dargestellt werden.

ÜBERSICHT ÜBER DEN NORMALEN PYRUVATSTOFFWECHSEL

Laborchemisch waren bei dem Kind erhöhte Pyruvat- und Lactatwerte im Blut und erhöhte Pyruvat-, Alanin- und alpha-Ketoglutaratwerte im Urin nachgewiesen worden. Klinisch hatte eine Lactatazidose bestanden. Die Biochemie dieser Stoffwechselprodukte soll im folgenden kurz erläutert werden:

"Pyruvat" nimmt im Stoffwechsel der Kohlenhydrate eine zentrale Stellung ein (Abb.2). Es entsteht im Cytoplasma durch glykolytischen Abbau von Glukose - neben anderen Abbaureaktionen - und wird, bei ausreichender Sauerstoffversorgung, über den Abbau von Acetyl-CoA in den Mitochondrien, via Citratcyclus, vollständig zu CO_2 und H_2O oxydiert (Buddecke, 1971).

"Lactat" ist das Endprodukt des anaeroben Abbaus der Glukose über den Embden-Meyerhof-Weg (Oliva, 1970; Buddecke, 1971; Corbeel, 1973; Lubowitz, 1974). Es entsteht durch Reduktion von Pyruvat im Beisein der Lactatdehydrogenase (LDH) und reduziertem Nikotinamiddinukleotid (NADH_2) entsprechend der in Abb.1 dargestellten Reaktion.

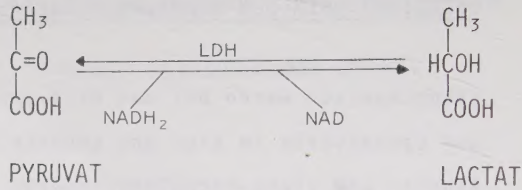


Abb.1: Reduktion von Pyruvat zu Lactat (nach Buddecke, 1971)

"Alanin", eine nicht essentielle Aminosäure, nimmt eine wichtige Stellung in den wechselseitigen Beziehungen zwischen dem Aminosäure- und Kohlenhydratstoffwechsel ein, wie es Abb.2. aufzeigt. Sie kann durch Transaminierung aus Pyruvat entstehen oder durch Abbau in Pyruvat übergehen (Scriver und Rosenberg, 1973).

"Alpha-Ketoglutarat" entsteht in einer NAD-abhängigen Desaminierungsreaktion im Beisein der Glutaminsäure-Dehydrogenase aus Glutamat, Prolin, Arginin und Ornithin. Ein weiterer Entstehungsweg besteht in einer Dekarboxylierungsreaktion, bei der Isozitrat zu alpha-Ketoglutarat oxidiert wird. (Rapoport)

Pyruvat entsteht durch glykolytischen Abbau von Glukose, Oxidation von Lactat und Transaminierung von Alanin. Der Abbau erfolgt in den Mitochondrien:

1. Durch Anlagerung von CO_2 an Pyruvat wird Oxalacetat gebildet (Pyruvatkarboxylase, vgl. Enzym 1), das weiter im Zitratzyklus abgebaut oder in einer Folgereaktion unter Wiederabspaltung von CO_2 zu Phosphoenolpyruvat (PEP) umgewandelt werden kann (Phosphoenol-Pyruvat-Karboxykinase, vgl. Enzym 2).
2. Durch ein Multienzymsystem wird Pyruvat - beginnend mit einer oxidativen Dekarboxylierung - zu Acetyl-CoA und CO_2 abgebaut (Pyruvat-Dehydrogenase, vgl. Enzym 3).
3. Unter anaeroben Verhältnissen wird Pyruvat zu Lactat umgewandelt (Lactat-Dehydrogenase, vgl. Enzym 4).
4. Weiterhin kann es in einer Transaminierungsreaktion zu Alanin umgesetzt werden, während Glutamat zu alpha-Ketoglutarat überführt wird. (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, vgl. Enzym 5).
5. Eine letzte Möglichkeit besteht in der Bildung von Malat, das den oben beschriebenen Weg über Oxalacetat zu Phosphoenolpyruvat einschlagen kann oder im Citratzyklus weiterhin abgebaut wird. (Malatenzym, vgl. Enzym 6).

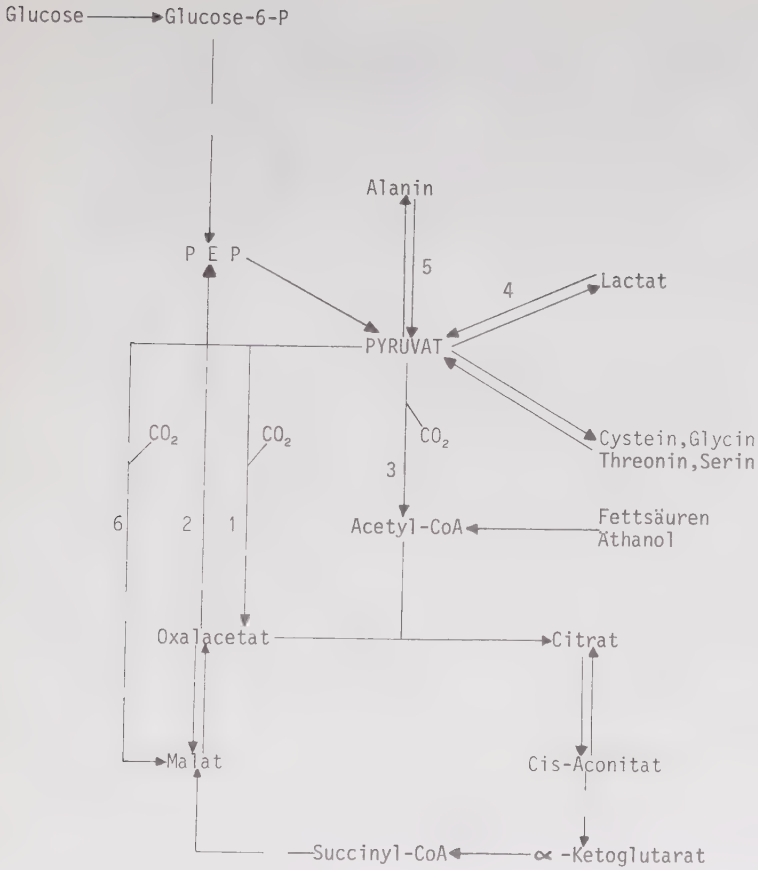


Abb.2: Stoffwechselwege des Pyruvat mit Darstellung der Beziehungen zwischen Alanin, Pyruvat und Lactat und Überleitung in den Citratzyklus

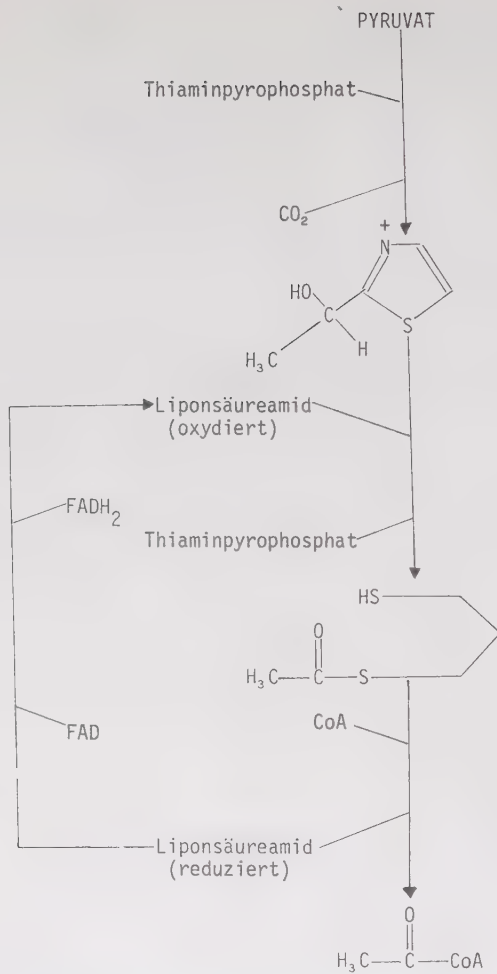


Abb. 3: Schematische Darstellung des oxydativen Abbaus von Pyruvat zu Acetyl-CoA (nach Buddecke, 1971)

Bei der "Pyruvat-Dehydrogenase" handelt es sich um einen Multienzymkomplex, wie ihn Abb. 3 veranschaulicht, der Pyruvat zu Acetyl-CoA überführt. Als Co-Faktoren benötigt er Thiaminpyrophosphat, Liponsäure und Coenzym-A.

In einer Dekarboxylierungsreaktion wird Pyruvat zunächst als "aktiver Acetaldehyd" an Thiaminpyrophosphat gebunden. Der Aldehyd wird dann unter Oxydation zum Acetat auf die alpha-Liponsäure übertragen, deren Disulfidform dabei gleichzeitig reduziert wird und schließlich an das CoA weitergegeben, das als Acetyl-CoA das Endprodukt der Reaktion darstellt. (Green,1970; Buddecke,1971). Katalysierende Enzyme dieser Reaktion sind: Pyruvatdecarboxylase, Dihydroliponsäure-Transacetylase und Dihydroliponsäure-Dehydrogenase. (Strömme,1976)

FALLBERICHT (T.A., Sektions-Nr. 1293/74)

Familienanamnese

Das weibliche Neugeborene wurde als 5. Kind gesunder türkischer Eltern im August 1974 geboren. Die Eltern des Kindes sind blutsverwandt, Vettern 1. Grades. Drei Geschwister im Alter von 8, 3 und 2 Jahren sind gesund. Ein Bruder des Kindes verstarb im September 1973 im Alter von 13 Tagen mit ähnlichen Symptomen: ausgeprägter Hypotonie, Hepatomegalie, Ikterus und metabolischer Azidose. Es fiel der Mutter während der Schwangerschaft das Fehlen von Kindsbewegungen auf.

Schwangerschaftsanamnese

Der Schwangerschaftsverlauf war bis auf das Fehlen von Kindsbewegungen unauffällig. Das Kind wurde im 10. Schwangerschaftsmonat, eine Woche nach dem errechneten Termin, spontan geboren. Es bestand eine Nabelschnurumschlingung am Hals. Der Apgarwert nach einer Minute betrug 5. Die Spontanatmung setzte erst nach 7 Minuten ein. Das Geburtsgewicht wurde mit 3150 g, die Scheitelfersenlänge mit 53 cm angegeben.

Auszug aus dem Aufnahmebefund

Im Alter von 3 1/2 Tagen wurde das Neugeborene in die Kinderfachabteilung der Diakonie-Anstalten*, Bad Kreuznach, verlegt, später in die Universitätskinderklinik Mainz**. Die Haut war ausreichend durchblutet, jedoch leicht ikterisch und zeigte eine deutliche Hypertrichose. Die Muskulatur war ausgesprochen hypoton und auffallend schlaff. Die Auskultation ergab normale Atemgeräusche und reine Herztöne in Frequenzen von 128/Min.

* Chefarzt: Dr.med.H.Wilutzky

** Direktor: Prof.Dr.J.Spranger

Leber und Milz waren nicht tastbar vergrößert.
Die neurologische Prüfung erbrachte einen positiven Moro-I-Reflex und ein Fehlen des Greif- und Schreitreflexes.

Krankheitsverlauf

Zunächst häufig auftretende tonisch-klonische Krämpfe, vorwiegend der rechten Extremitäten, zeitweilig auch der Augenmuskulatur, sistierten nach Gabe von Chloralhydrat am 4. Tag. Besonders während der Krämpfe wurde eine schwere allgemeine Cyanose beobachtet.

Von der 3. Lebenswoche an verschlechterte sich der Zustand nach Auftreten einer Atemwegsinfektion erneut. Die Temperaturen stiegen bis 39,5°C, die Herzaktion auf 160/Min. an. Zu diesem Zeitpunkt war der untere Leberrand 2 1/2 QF unter dem rechten Rippenbogen tastbar.

Im Alter von 3 1/2 Wochen bot das Kind das Bild eines Apathie-Hypotonie-Syndroms mit maximaler Hypotonie, erheblich reduzierter Spontanmotorik, fehlenden Muskeleigenreflexen und fehlender tonischer Reflexaktivität. Eine Skelettmuskelbiopsie ergab keinen pathologischen Befund.

Eine nahezu ständig bestehende dekompensierte metabolische Acidose konnte nur zeitweise ausgeglichen werden.

Nach Verlegen in die hiesige Universitätskinderklinik bestand außer diesen Befunden noch eine "Lactatacidose", mit Erhöhung von Pyruvat, Lactat und Alanin im Blut, sowie zusätzlicher Vermehrung von Alanin im Liquor cerebrospinalis.

Im Urin wurde eine deutliche Ausscheidung von Alanin, Pyruvat und alpha-Ketoglutarat festgestellt. Trotz Acidoseausgleichs und stabiler Kreislauf-funktion verstarb das Kind plötzlich am 77. Lebens-tag.

Die in den verschiedenen Kliniken erhobenen Labor-befunde sind in Tab. 1 und Tab. 2 zusammengestellt.

Tab.1: Tabellarische Übersicht über die im Fall T.A.,
S.-Nr. 1293/74, erhobenen Laborbefunde

Parameter	Normalwerte	Alter in Lebenswochen									
		1	2	3	4	5	6	8	10	11	
PH	7,35-7,45	7,34	7,12	7,3	7,22	7,37	7,24	7,44	7,39	7,33	
PO ₂ mmHg	80-90	61,2	-	-	-	-	-	-	-	-	
PCO ₂ mmHg	35-45	27,6	62,0	34,0	25,0	37,0	50,0	34,5	49,5	69,0	
Stand.Bik. meq/l	22-27	19,5	16,1	17,5	12,6	21,6	19,5	26,5	26,1	30,0	
BE meq/l	-2 - +2	-7,0	-10,7	-9,0	-16,5	-3,4	-5,9	+2,3	+2,1	+6,2	
Na mval/l	130-145	138	-	-	139	153	141	141	140	-	
K mval/l	3,6 -5,2	4,45	-	-	3,9	3,9	4,7	3,9	4,6	-	
Ca mval/l	4,4 -5,5	2,7	3,4	3,2	4,1	10,1	-	10,1	10,7	-	
Cl mval/l	98-110	110	-	-	-	103	-	-	-	-	
Lactat mg/100ml	5-10	-	-	-	-	54	80	36,7	36,4	-	
Pyruvat mg/100ml	0,5-1,2	-	-	-	-	-	1,81	0,82	0,098	-	

Tab.2: Fortsetzung der in Tab.1 dargestellten Laborbefunde

Parameter	Normalwerte	1	2	4	5	6	10
Bilirubin	- 1mg/100ml	6,9	-	-	-	-	-
SGOT	- 17mU/ml	30,0	-	12,0	-	33,0	-
SGPT	- 22mU/ml	15,0	-	11,0	-	15,0	-
HBDH	-183mU/ml	560,0	-	-	-	-	-
LDH	-240mU/ml	470,0	-	-	158,0	-	-
CPK	- 50mU/ml	120,0	114,0	-	-	-	-
γ-GT	- 18mU/ml	185,0	-	-	-	-	-
alk.Phos.	-471mU/ml	200,0	-	31,0	317,0	-	-
Harnstoff-N	9,6-17,6mg%	-	-	-	4,0	-	-
Blutzucker	60-100mg/100ml	83,0	79,0	78,0	-	94,0	-
Ges.Eiweiß	6,5-8g/100ml	-	-	4,8	4,5	4,9	-
Hämoglobin	12-16g/100ml	18,3	-	9,9	7,3	11,1	13,3
Ery.	4-5,5Mill./mm ³	7,0	-	2,4	2,5	3,7	4,4
Leuko.	9000-15000/mm ³	4,1	-	5,9	12,7	7,6	9,3
HCT	37-47%	52,5	-	36,0	-	33,0	-
Retic.	4-15%	-	-	-	66,0	46,0	11,0
Liquorzellen	-24/3 /μl	30/3	-	41/3	-	-	-

Die Obduktion des Kindes erfolgte einige Stunden nach Eintritt des Todes. Alle Organe wurden im Anschluß an die Obduktion in 4%-igem Formalin fixiert. Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde in Formalin fixiertes Lebergewebe nach der von Hübner, 1970, beschriebenen Methode in 2%-iger Osmiumsäurelösung nachfixiert und in Epon 812 eingebettet.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll (S.-Nr. 1293/74)

a) Äußere Besichtigung

Leiche eines für das Lebensalter von 2 1/2 Monaten zu kleinen, 4400g schweren weiblichen Kindes. Totenstarre der Kau- und Extremitätenmuskulatur. An den abhängigen Körperpartien sehr spärlich violette, noch wegdrückbare Totenflecke. Sehr stark ausgebildete Behaarung, die über die Stirn geht und bis zu den kräftig geformten Augenbrauen zieht. Am Rücken ebenfalls stärkere Behaarung. Die Stirn etwas niedrig, der Hautturgor unauffällig. Rumpf und Extremitäten regelrecht proportioniert. Das Abdomen auffällig groß.

b) Innere Besichtigung

Kopf

Die Kalotte rundlich, die Galea straff gespannt. Die vordere Fontanelle 3 : 3,5 cm groß, die hintere 1 : 1,5 cm. Die Innenfläche der Dura spiegelnd, die weichen Hirnhäute zart. Die Gyri im Occipitalbereich etwas schmal, sonst unauffälliges Hirnwindungsrelief. Die Schnittfläche mit deutlicher Rindenmarkgrenze. Beide Formationen livide, feucht glänzend. In den Ventrikeln klare, wasserhelle Flüssigkeit. Das Ventrikelsystem relativ weiträumig. Die Hypophyse, die Hirnbasisgefäße, die Schädelbasis und die Sinus der Dura Mater ohne Besonderheiten.

Brust- und Bauchorgananlage

Das Unterhautfettgewebe spärlich. Die Dünndarmschlingen gasgebläht. Die Leber überragt um 3 QF Breite den rechten Rippenbogen. An der Vorderfläche der Leber Verwachsungen mit der vorderen Bauchwand. Hier eine 2 cm lange Narbe (nach Leber-PE). Die Milz erreicht mit dem unteren Rand den linken Rippenbogen. Parovarial rechts eine kirschgroße, mit klarer Flüssigkeit gefüllte Zyste. Sonst regelrechte Bauch- und

Beckenorganlage. Zwerchfellstand beiderseits in Höhe des 5. ICR. Nach Eröffnung der Pleurahöhlen sinken die Lungen nicht zurück. Die vorderen Randpartien überbläht, überdecken weitgehend den Herzbeutel. Dieser liegt in 2 cm Breite frei vor. Die Herzbeutel- und ebenfalls die Pleurablätter spiegelnd, keine Ergüsse. Der Thymus 3 : 3,5 cm groß.

Lungen

Regelrechte Lappung, die Pleura spiegelnd. Alle Lappen im vorderen Randbereich überbläht und in den paravertebralen Partien partiell atelektatisch. Die Schnittflächen im dorsalen Bereich der Lappen fleischig, in den vorderen Partien luftreich und trocken. In den Abschnitten zwischen den Atelektasen kleine herdförmige Hämorrhagien. Die Bronchien und Bronchiolen mit reichlich rötlichem Schleim gefüllt. In den Gefäßen am Hilus dunkles flüssiges Blut und geringe Mengen Speckhautgerinnsel. Die Gefäße zart.

Halsorgane

Die Schleimhaut der Trachea mit leichtem gelblichem schleimigen Belag, darunter glatt. Die Schilddrüse beiderseits 1 cm im Durchmesser groß,

mit einer deutlichen Brücke zwischen beiden Lappen.

Leber

Das Organ vergrößert. Die Konsistenz sehr fest. Die Schnittflächen mit feiner Läppchenstruktur, gelblich-bräunlich und relativ blutreich. Die Gallenblase und die extrahepatischen Gallenwege o.B.

Nebennieren

Beide Organe sehr flach mit papierdünner gelber Rinde und bräunlichem Mark.

Übrige Organe

An Zunge, Tonsillen, Rachen, Kehlkopf, Speiseröhre, Magen, Darm, Milz, Pankreas, Nieren, Beckenorganen und Lymphknoten außer einer allgemeinen Cyanose, kein wesentlicher pathologischer Befund.

Organgewichte

Herz	26 g
Leber	200 g
Gehirn	500 g
Nieren	45 g
Milz	18 g
Nebennieren	3,5 g
Thymus	8 g
Schilddrüse	1,036g

c) Histologische Befunde

Leber

Histologisch Lebergewebe mit erhaltener Läppchenstruktur. Das Gitterfasergerüst regelrecht. Die Hepatocyten, besonders im Bereich der Läppchenzentren, mit aufgehelltem und verbreitetem Zytoplasma (Abb.4). In der Sudanreaktion(Abb.5) finden sich fein-tropfige Fettablagerungen, besonders in den läppchen-zentralen Leberzellen, unter Betonung der an die Sinusoide angrenzenden Zellabschnitte. Die läppchen-zentral gelegenen Leberzellen zeigen auch in der Glykogendarstellung nach BEST eine leichte Vermehrung von Glykogengranula. Vorwiegend in der Läppchen-peripherie findet sich eine sehr starke feinschollige Siderose der Leberzellen (Abb.6) mit Betonung des Gallepols. Die Kupffer'schen Sternzellen sind leicht diffus vermehrt und zeigen ebenfalls eine Beladung mit Siderinpigment. Dieses findet sich auch in den Glisson'schen Feldern, teils in Makrophagen, teils zu großen Schollen akkumuliert. Die Leberzellkerne weitgehend isometrisch. Die Glisson'schen Felder sind stellenweise leicht verbreitert und zeigen eine

Kollagenfaservermehrung. Auffällige Gallengangs-
wucherungen oder ein Umbau des Lebergewebes sind
nicht erkennbar. Ganz vereinzelt erkennt man
Leberzelluntergänge mit granulocytärer Reaktion.

Lunge

Schwere eitrige Bronchitis, Bronchiolitis und
Peribronchitis mit Sekretstauung in peribronchialen
Drüsen. Beginnende Herd-Pneumonie mit subpleuralen
Atelektasen in allen Lungenabschnitten. Erheblicher
Sinus-Katarrh der Hilus-Lymphknoten.

Pankreas

Regelrechte Acinusstruktur mit geringem Oedem des
Interstitiums. Die Langerhans'schen Inseln promi-
nent, mit einem mittleren Durchmesser von $123\mu^*$
(100μ = obere kritische Grenze) und einem Flächen-
anteil der Inseln am gesamten Gewebe von 18%*
(6% = obere kritische Grenze).

*Das Pankreas wurde in Bouinscher Lösung fixiert
und in Paraplast eingebettet. Von den Gewebelöcken
wurden in Längsrichtung Schnittpräparate angefertigt;
der Abstand der Schnittebenen betrug 300μ , damit ver-
schiedene Inseln erfaßt wurden.
Zur Bestimmung des mittleren Inseldurchmessers wurden
der kleinste und größte Durchmesser jeder Inselschnitt-
fläche ($d_{\min}$ und $d_{\max}$) ermittelt. Der mittlere Durch-
messer (d_m) ist dann:

$$d_m = \frac{d_{\min} + d_{\max}}{2} \quad (\text{Borchard, Müntefering 1969})$$

Die Errechnung des Flächenanteils der Inseln am ge-
samten Schnittpräparat des Pankreas erfolgte durch
Anwendung des Strichplattenintegrationsverfahrens.

Nieren

In der äußeren Rindenschicht noch unreife Glomerula. Hyperaemie der intertubulären Kapillaren. Zeichen einer geringen sogenannten osmotischen Nephrose.

Gehirn

Altersentsprechend unreifes, anatomisch regelrechtes Gehirn. Geringes perivaskuläres Oedem. Hyperaemie der Meningen. Im Bereich der Facialiskerne in der Medulla oblongata begrenzter Bezirk mit Markscheidenauflösung und axonaler Reaktion der Kernganglienzellen. In der Großhirnrinde, besonders in 3. und 5. Schicht, disseminierte ischämische Ganglienzellveränderungen mit Pyknose und wandständiger Nissl-Schollenverteilung. Paraventrikulär perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. An einigen Ventrikeloberflächen abgelöstes und durch Gliafilz ersetzttes Ependym im Sinne der sogenannten Ependymitis-Plastica.

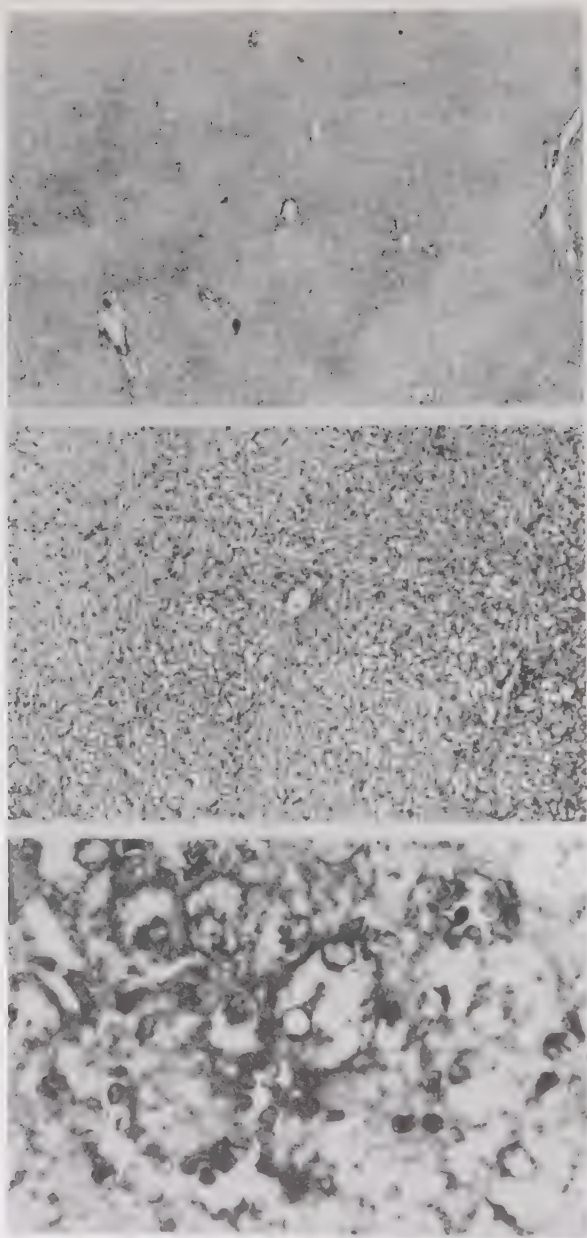


Abb. 4

Legende zu Abb. 4

Lebergewebe mit erhaltener Läppchenstruktur.
Die Hepatocyten, besonders in den Läppchenzentren,
mit aufgehelltem und verbreitertem Zytoplasma.
Auch die Kernstruktur vielfach aufgeellt nach
Herauslösung wasser- bzw. alkohollöslicher Sub-
stanzen.

Fixierung in wässriger 4%iger Formalinlösung.

Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Vergrößerung: oben : 40fach
mitte: 130fach
unten: 760fach

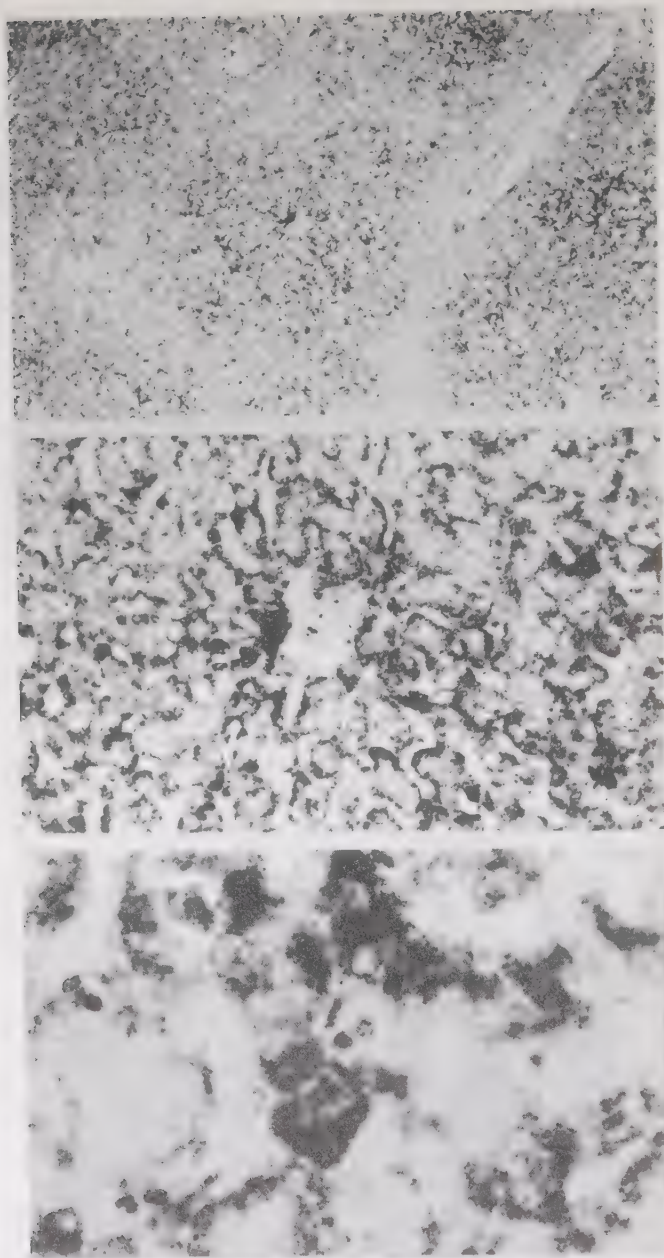


Abb. 5

Legende zu Abb. 5

Feintropfige, zum Teil konfluierende Fettablagerungen, besonders in den läppchenzentralen Leberzellen, unter Betonung der an die Sinusoide angrenzenden Zellabschnitte.

Fixierung in wässriger 4%iger Formalinlösung.

Hämatoxylin-Sudan-Färbung

Vergrößerung: oben : 110fach
 mitte: 280fach
 unten: 760fach

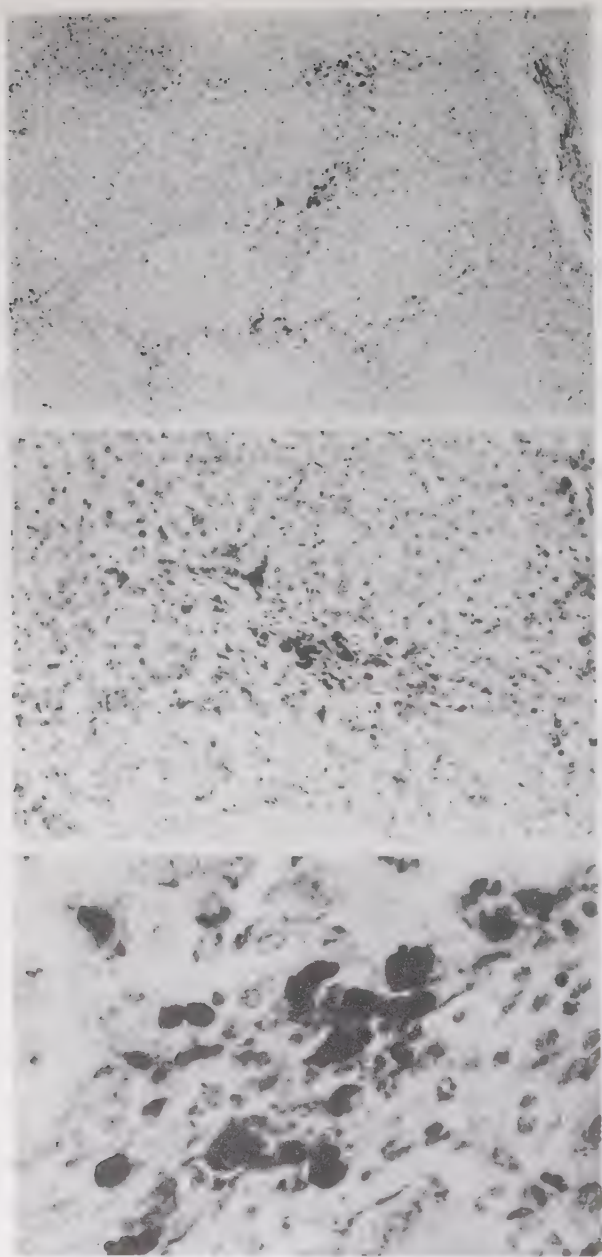


Abb. 6

Legende zu Abb. 6

Starke, feinschollige Siderose der Kupffer'schen Sternzellen und mäßiggradig der Leberzellen, vorwiegend in der Läppchenperipherie. Massenhaft Siderophagen und zu großen Schollen akkumuliertes Eisenpigment in den Periportalfeldern.

Fixierung in wässriger 4%iger Formalinlösung.

Berliner-Blau-Reaktion

Vergrößerung:	oben :	110fach
	mitte:	280fach
	unten:	760fach

d) Elektronenmikroskopische Befunde der Leber

Obwohl das Lebergewebe wegen der primären Formol=fixierung nicht mehr optimal erhalten ist, lassen sich die folgenden Veränderungen noch eindeutig belegen:

Im Zytoplasma aller Leberzellen, jedoch mit deutlicher Bevorzugung der läppchenperipher gelegenen Zellen, finden sich schollige Ferritinablagerungen. Die Lagerung des Eisens innerhalb des Zytoplasmas zeigt eine deutliche Bevorzugung des Gallepols (Abb.7). Die Eisenablagerungen erweisen sich bei höherer Vergrößerung (Abb.8) als unterschiedlich große Schollen, die ohne Membran im Zytoplasma liegen. Neben den Ferritinablagerungen sind außer optisch leeren Räumen (Zustand nach Fixierung in wässrigem Formol) noch reichliche Mengen von feingranulärem Glykogen erkennbar. Dieses kommt z.T. auch in größeren Schollen, mit Ferritinpartikeln vermischt, vor (Abb.9). Immer wieder finden sich Zellen, die neben den beschriebenen Zytoplasmaveränderungen vermehrt Mitochondrien aufweisen. Vorwiegend im Bereich der sinusoidalen Region der Hepatocyten finden sich feintropfige Fettablagerungen. Zahlreiche Leberzellen mit und ohne Eisenpigmentablagerungen zeigen eine Vermehrung lysosomaler Elemente sowie Vesikeln- und Vakuolenbildung des Zytoplasmas.

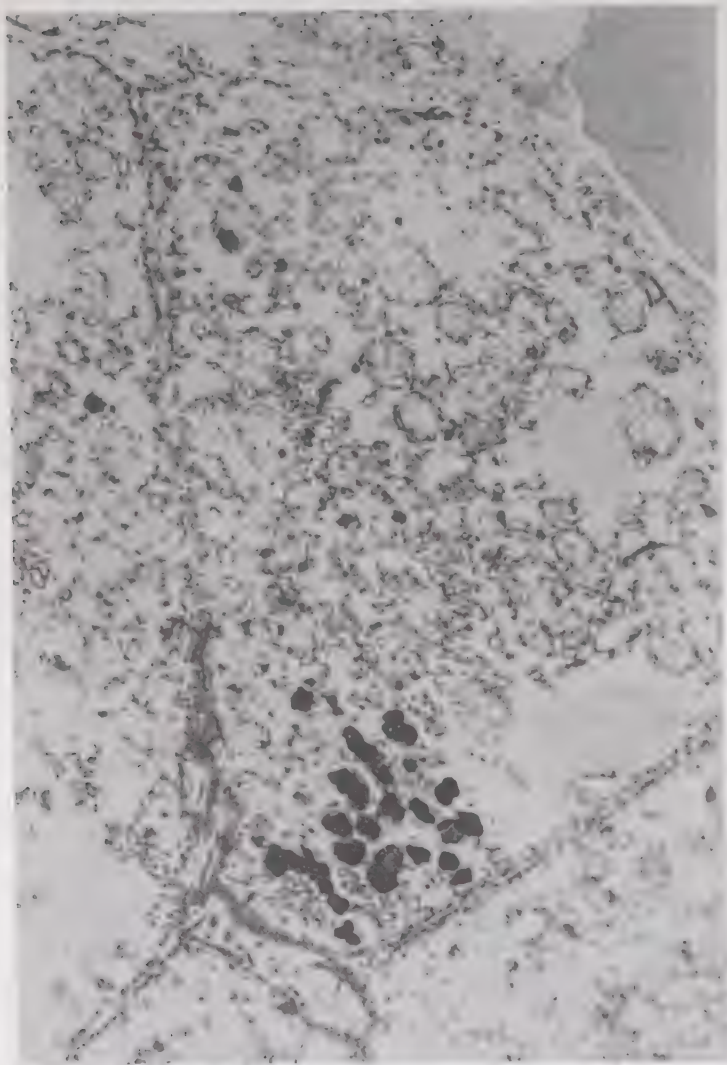


Abb. 7

Legende zu Abb.7

Leberzelle mit Fixierungsartefakten. Im Bereich des Gallepols schollige Ferritinablagerungen im Zytoplasma.

Vorfixierung in wässrigem 4%igen Formalin.

Nachfixierung in 3%igem Glutaraldehyd.

Elektr.-opt. Vergrößerung: 4 000fach

Endvergrößerung : 11 000fach

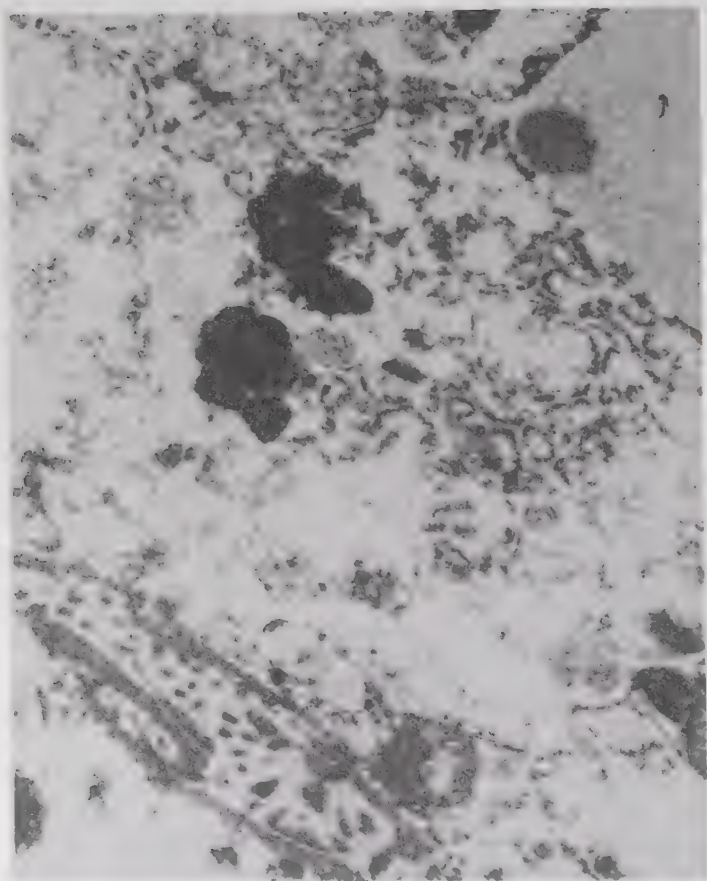


Abb. 8

Legende zu Abb. 8

Leberzelle mit Fixierungsartefakten nach Herauslösung wasser- und acetonlöslicher Substanzen aus dem Zytoplasma. Die groben Ferritinschollen liegen ohne Abgrenzung durch Membranen im Zytoplasma.

Vorfixierung in wässrigem 4%igen Formalin.

Nachfixierung in 3%igem Glutaraldehyd.

Elektr.-opt. Vergrößerung: 10 000fach

Endvergrößerung : 28 000fach

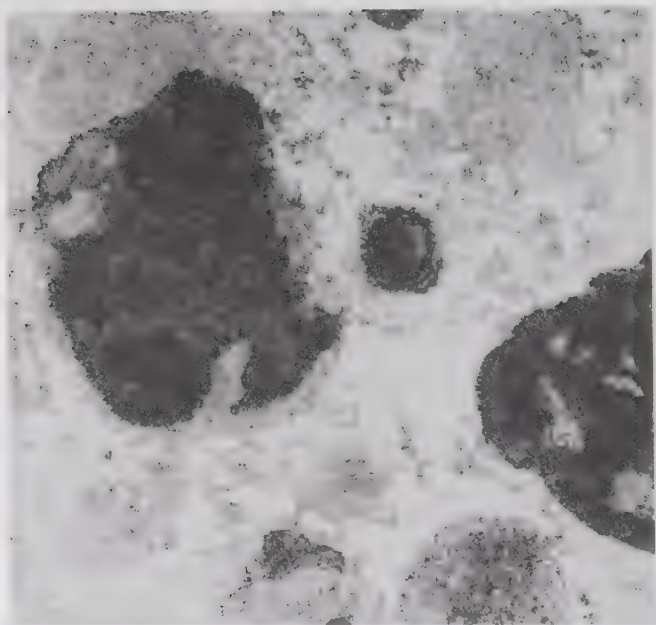


Abb. 9

Legende zu Abb. 9

Ausschnitt aus einer Leberzelle mit Fixierungs= artefakten. Im Zytoplasma schollige Ablagerungen aus einem Gemisch von Ferritin- und feingranulärem Glykogen.

Vorfixierung in wässrigem 4%igen Formalin.

Nachfixierung in 3%igem Glutaraldehyd.

Elektr.-opt. Vergrößerung: 11 000fach

Endvergrößerung : 35 750fach

e) Pathologisch-anatomische Diagnose

Congenitaler Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt mit schwerer Lactatazidose, Hepatomegalie bei sekundärer Glykogenose, Verfettung und schwerer Hämosiderose der Leber. Blutstauung und Hämosiderose der Milz. Allgemeine Wachstumsretardierung (Länge: 55 cm, Gewicht: 4 400 g). Atrophie der Nebennierenrinde beiderseits. Schwere eitrige Bronchitis, Bronchiolitis und Peribronchitis. Beginnende Herdpneumonie mit subpleuralen Atelektasen in allen Lungenabschnitten. Schwere allgemeine Zyanose, besonders des Gehirns. Hirnoedem. Zeichen einer hypoxischen Hirnschädigung. Hypertrophie der Langerhans'schen Inseln (mittlerer Inseldurchmesser: 123 μ , Flächenanteil der Inseln am Gesamtgewebe: 18 %). Passive Hyperaemie der inneren Organe.

DISKUSSION

Im vorliegenden Fall wurde über einen weiblichen Säugling berichtet, der im Alter von 2 1/2 Monaten verstarb. Aufgrund klinischer Befunde und biochemischer Untersuchungen in Form von Aktivitätsmessungen von Enzymen in Leber und Fibroblastenkulturen konnte als Ursache für den frühen Tod des Kindes ein Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt, kombiniert mit einer kongenitalen chronischen Lactatazidose verifiziert werden (Wendel und Mitarbeiter, 1977).

Defekte des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes bzw. eines übergeordneten, diesen Enzymkomplex regulierenden Mechanismus, wurden in der Vergangenheit verschiedentlich beschrieben: (Londsdales und Mitarbeiter, 1969; Blass und Mitarbeiter, 1970, 1971, 1972, 1975, 1976; Green und Mitarbeiter, 1970; Denton und Mitarbeiter, 1972; Farrell und Mitarbeiter, 1974; Robinson und Sherwood, 1975; Strömme und Mitarbeiter, 1976).

Dabei wurden unterschiedliche Symptome beobachtet: intermittierende cerebellare Ataxien, choreatische und athetotische Bewegungsstörungen, in schweren Fällen Schwachsinn, Mikrozephalie und Minderwuchs. Weiterhin Apathie, muskuläre Hypotonie, kurzfristiges Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen und progrediente neurologische Störungen. In den meisten Fällen

bestand eine Lactatazidose und Hyperpyruvatämie, z.T. intermittierend, in Zusammenhang mit fieberhaften Erkrankungen auftretend, z.T. ohne Unterbrechung unmittelbar nach Geburt. Erhöhte Alanin- und alpha-Ketoglutaratwerte im Blut und Urin wurden ebenfalls beschrieben.

Die Bestimmung der Residualaktivität des Pyruvat-Dehydrogenase-Gesamtkomplexes ermöglicht eine Differenzierung der Fälle mit Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt im wesentlichen in zwei klinische Verlaufsformen:

Bei der 1. Verlaufsform besteht eine Reduktion der Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität auf 15 - 30 % der Norm, wobei die klinische Symptomatik ebenso wie die pathologischen klinisch-chemischen Befunde immer erst jenseits der Säuglingszeit beobachtet werden.

Im Gegensatz zur ersten Verlaufsform treten im zweiten Fall neurologische Symptome und eine permanente schwere Lactatazidose bereits während der ersten Lebenstage auf. Hier beträgt die Residualaktivität nur 5 - 10 % der Norm (Wendel und Mitarbeiter, 1977). Wie die klinischen Untersuchungen ergaben, handelte es sich in vorliegendem Fall um den 2. Typ der beiden Verlaufsformen.

Die Obduktion ergab eine Gewichtsreduktion und einen proportionierten Minderwuchs, eine Vergrößerung der Leber und der Milz, ausgedehnte Atelektasen und herdförmige Hämorrhagien der Lunge, ein Hirnoedem und eine schwere allgemeine Zyanose, besonders des Gehirns.

Unter den histologischen Befunden standen die Veränderungen an Leber, Gehirn, Pankreas und Lunge im Vordergrund. Die lichtmikroskopischen Untersuchungen des Lebergewebes waren insofern besonders interessant, als man hier eine Trias von Eisenpigmentablagerungen, Verfettung und erhöhtem Glykogengehalt beobachten konnte. Die gespeicherten Substanzen wiesen eine unterschiedliche Verteilung im Gewebe und innerhalb der Hepatocyten auf. Während die Fett- und Glykogenablagerungen vornehmlich in den läppchenzentralen Leberzellen, unter Betonung der an die Sinusoide angrenzenden Zellabschnitte zu finden waren, ließ sich die Eisenablagerung vorwiegend in der Läppchenperipherie der Leber, unter Bevorzugung des Gallepols, erkennen.

Die Eisenablagerungen sind nicht als spezifisch anzusehen, da sie auch bei anderen Erkrankungen des Lebergewebes, die mit schweren Zellstoffwechselstörungen einhergehen, vorkommen.

Differentialdiagnostisch wären andere krankhafte Zustände wie eine verstärkte Hämolyse, Hepatitis, chronische Pankreaserkrankung und das Cerebro-hepato-renale Syndrom ("Zellweger") zu erwähnen. Wegen der Konstellation der anderen Befunde jedoch scheiden diese Möglichkeiten sämtlich aus. Eine spezifizierte Erklärung für diese erhöhte Fe-Ablagerung kann somit bisher nicht gegeben werden. Das Ausmaß ist hier aber so exzessiv, daß man dies dennoch als wesentliches pathognomonisches Zeichen werten darf.

Der 2. hervorstechende Befund bei den histologischen Leberuntersuchungen war eine Fettablagerung, besonders in den läppchenzentralen Leberzellen. Jedoch unterscheidet sich diese Ablagerung von Fett nicht erheblich von Fettablagerungen verschiedener anderer Genese, wie sie z.B. bei Hypoxie oder gewissen toxischen Störungen vorkommen. Sie ist zu vergleichen mit den histologischen Ergebnissen von Green und Mitarbeitern, 1970; Lie und Mitarbeitern, 1971; sowie Brown und Mitarbeitern, 1972, die bei Fällen von chronischer Lactatazidose ebenfalls über eine feintropfige Fettablagerung in der Leber berichten. Eine zusätzliche Fettanreicherung in den anderen Geweben und Organen, wie sie z.B. in der Skelettmuskulatur bei einem Fall von Pyruvat-Decarboxylase-Defekt (Blass und Mitarbeiter, 1971) oder in den Tubulus=

epithelien der Niere bei einem Fall von kongenitaler Lactatazidose (Lie und Mitarbeiter, 1971) beobachtet wurde, konnte von uns nicht bestätigt werden. Als eine mögliche Ursache für die Fettanhäufung in diesen und anderen Geweben stellten Brown und Mitarbeiter, 1972, einen erhöhten Fettstoffwechsel und den toxischen Effekt von Fettsäuren auf bestimmte Stoffwechselvorgänge, wie die Glykolyse oder den Pyruvatabbau, fest.

Von diagnostischem Wert scheint uns im vorliegenden Fall die Ablagerung von Glykogen zu sein, die sich in enger Beziehung zu den Eisenkomplexen findet. Vergleichbare Veränderungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Diese Glykogenablagerungen stützen die von Wendel und Mitarbeitern aufgrund fehlender Hypoglykämien ausgesprochene Vermutung, daß hier eher eine Oxydationshemmung beim Abbau von Pyruvat bestehe als eine vom Pyruvat ausgehende Störung der Glukoneogenese.

Beim Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt kommt es zwangsläufig zur Akkumulation von Pyruvat bzw. dessen Abbauprodukten u.a. Lactat und Alanin, oder es kann Malat bzw. Oxalacetat zu Phosphoenolpyruvat umgesetzt werden, das dann frei ist für die Resynthese von Glucose. Nach Wendel und Mitarbeitern waren bei

dem Kind konstant erhöhte Blut-Pyruvat- und besonders Lactatwerte vorhanden. Diese Befunde stützen die These, daß durch vermehrtes Glucoseangebot eine Erhöhung der Lactat-Pyruvat-Konzentration bewirkt wird.

Der größte Teil des Lactats wird von der Leber aufgenommen und dort zum Teil zu CO_2 und H_2O oxydiert, zum Teil zu Glykogen resynthetisiert (Buddecke, 1971). Dies würde eine Erklärung für die in der Leber gefundenen Glykogenablagerungen sein.

Über die schon histologisch nachweisbare Trias der Eisenpigmentablagerung, der Verfettung und dem erhöhten Glykogengehalt hinaus, haben die elektronenmikroskopischen Befunde keine wesentlich neuen Gesichtspunkte erbracht, was zum Teil an der nicht ausreichenden Qualität der zunächst in Formalin fixierten Präparate lag. Hier wurden die histologischen Befunde lediglich bestätigt. Der einzige zusätzliche Befund bestand in der Vermehrung lysosomaler Elemente, die aber auch Ausdruck einer unspezifischen Leberzellschädigung sein könnte, letztere in gleichem Sinn wie die Fettablagerungen.

Trotz der ganz erheblichen Schädigung im Gehirn kann aufgrund dieses einen Falles keine Aussage darüber gemacht werden, ob diese Veränderungen primär mit

dem Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt in Verbindung stehen, oder ob sie sekundärer Natur sind. Eine Entwicklungs- oder Reifungsstörung konnte ausgeschlossen werden. Die begrenzten Bereiche mit Markscheidenauflösung und axonaler Reaktion der Kernganglienzellen im Bereich der Fazialiskerne und der Medulla oblongata sprechen ebenso wie das perivaskuläre diffuse Hirnoedem und die Pyknosen der Ganglienzellen der Großhirnrinde eher für eine ischämisch bedingte Schädigung.

Dennoch sei darauf hingewiesen, daß Green und Mitarbeiter, 1970, bei ihrem Fall von chronischer Lactatazidose ausgedehnte spongiöse Degenerationen beider Hirnhemisphären mit einer beträchtlichen Demyelinisation beobachteten.

Auch Lie und Mitarbeiter, 1971, beschreiben Gehirnveränderungen in einem Fall von kongenitaler Lactatazidose. Hier fielen bereits makroskopisch eine Erweiterung der lateralen Ventrikel und paraventrikulär gelegene subependymale Zysten, mikroskopisch eine spongiöse Struktur der weißen Substanz, besonders im zentralen Teil des Gehirns, und ein ausgeprägter Myelinmangel auf.

Schärer und Mitarbeiter, 1968, beschreiben im Rahmen einer chronischen kongenitalen Lactatazidose Myelin-

mangel in frontalgelegenen Teilen des Gehirns, den capsulae internae und dem corpus callosum, sowie eine subependymale Gliose in Pons und Kleinhirn, sowie im Bereich der Wand des 3. Ventrikels.

Strömme und Mitarbeiter, 1976, berichten lediglich über einen kommunizierenden Hydrocephalus und über eine Reduktion der grauen und weißen Gehirns substanz.

Ohne Erklärung muß die eindeutig nachgewiesene Vergrößerung des Langerhansschen Inselapparates im Pankreas bleiben, die bei einer nur mäßigen Vergrößerung der einzelnen Langerhansschen Inseln im wesentlichen durch eine Vermehrung der Inseln zustande kommt. Der prozentuale Flächenanteil an den Schnittflächen des Gesamtorgans beträgt 18% gegenüber einem Normwert von 6 - 9 % bei entsprechendem Alter (Borchard, Müntefering, 1969).

Es ist denkbar, daß unter der Voraussetzung der regelrechten Anlage des Inselzellapparates Pyruvat auf dem Umweg über Malat bzw. Oxalacetat zu Glucose überführt wird und diese wiederum einen Reiz für die Insulinproduktion bewirkt, so daß es zu einer Proliferation der B-Zellen der Langerhansschen Inseln käme. Da eine Hyperglykämie in aller Regel von der späten fetalen Phase ab bereits zu einer Makronesie (Hypertrophie) der Inseln führt und nur frühfetale Glucosereize eine Anregung zur Proliferation und

Hyperplasie darstellen bzw. zur Ausbildung einer Polynesie führen, wäre dieser Befund als eine Schädigung der frühfetalen Periode zu bewerten.

Als sicher sekundäre Schäden sind die Lungenveränderungen zu nennen. Der Eintritt des Todes muß letztlich auch unter diesem Aspekt gesehen werden.

Da es sich bisher um einen einzelnen Fall handelt, ist eine abschließende Aussage über die morphologischen Befunde beim Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt natürlich noch nicht möglich. Die Konstellation der erhobenen Befunde scheint jedoch entscheidende Hinweise auf das Vorliegen eines solchen Stoffwechselschadens zu geben. Die morphologischen Erhebungen stellen zumindest eine wesentliche Ergänzung zu den klinischen und klinisch-chemischen Befunden dar und bieten sich für einen eventuellen weiteren Fall als diagnostische Hilfe an.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über ein 2 1/2 Monate altes Kind mit einer chronischen Lactatazidose berichtet, deren Ursache in einem schweren Mangel an Pyruvatdehydrogenase gesehen wird. Laborchemisch bestand eine konstante metabolische Acidose mit erhöhten Lactat-, Pyruvat- und Alaninkonzentrationen im Blut und einer stärkeren Alanin-Pyruvat- und alpha-Ketoglutarat-Ausscheidung im Urin. Das Kind verstarb während eines Schockzustandes mit Apnoe am 76. Lebenstag. Morphologisch fanden sich besonders Veränderungen im Gehirn, im Pankreas, in den Lungen und in der Leber. Das Gehirn zeigte im Bereich der Fazialiskerne eine Markscheidenauflösung und in der Großhirnrinde disseminierte ischämisch bedingte Ganglienzellveränderungen. Im Pankreasgewebe bestanden eine deutliche Hyperplasie und eine mäßiggradige Hypertrophie der Langerhansschen Inseln. Die Atmungsorgane wiesen eine Tracheobronchitis und eine Herdpneumonie sowie frische Lungenblutungen auf.

Im Vordergrund standen die Veränderungen an der Leber. Diese war vergrößert und zeigte histologisch eine Trias von vorwiegend zentraler Verfettung,

erhöhtem Glykogengehalt und hochgradiger Siderose in den Leberzellen. Wenngleich auch jeder einzelne dieser Befunde nicht als pathognomonisch für den hier zugrunde liegenden Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt gewertet werden kann, so stellt doch die Kombination der Befunde, insbesondere die Konstellation der Leberzellveränderungen, eine nützliche diagnostische Ergänzung zu den klinischen und laborchemischen Untersuchungsergebnissen dar.

LITERATURVERZEICHNIS

- BLASS, J.P., Avigan, J., Uhlendorf, B.W.:
A defect in pyruvate decarboxylase in
a child with an intermittent movement
disorder.
J.Clin.Invest. 49:423, 1970
- BLASS, J.P., Kark, P., Engel, W.K.:
Clinical studies of a patient with
pyruvate decarboxylase deficiency,
Arch.Neurol. 25:449, 1971
- BLASS, J.P., Londsdaile, D., Uhlendorf, B.W., Hom, E.:
Intermittent ataxia with pyruvate-
decarboxylase deficiency.
Lancet 19:1302, 1971
- BLASS, J.P., Schulman, J.D., Young, D.S., Hom, E.:
An inherited defect affecting the
tricarboxylic acid cycle in a patient
with congenital lactic acidosis.
J.Clin.Invest. 51:1845, 1972
- BLASS, J.P., Abnormalities in pyruvate dehydrogenase
and neurologic function.
Intern.J.Neuroscience 4:65, 1972
- BLASS, J.P., Cederbaum, S.D., Gibson, G.E.:
Clinical and metabolic abnormalities
accompanying deficiencies in pyruvate
oxidation.
in: Hommes, F.A., van den Berg, C.J. (Eds.):
Normal and pathological development of
energy metabolism, p. 193-210
Academic press 1975
- BLASS, J.P., Gibson, G.E., Kark, R.A.P.:
Pyruvate decarboxylase deficiency.
in: Gubler, G.J., Fujiwara, M., Dreyfus, P.M.
(Eds.): Thiamine, P. 321-334, Wiley 1976
- BORCHARD; F., Müntefering, H.:
Beitrag zur quantitativen Morphologie
der Langerhansschen Inseln bei Früh-
und Neugeborenen.
Virch.Arch.Abt.A.Path.Anat. 346:178, 1969

- BROWN,R.E., Madge,G.E., Monumes,P.:
Chronic lactic acidosis in infancy
Arch.Path. 94:192, 1972
- BUDDECKE,E.:Grundriß der Biochemie, S. 58,163,241
Walter de Gruyter & Co.,Berlin 1971
- CORBEEL,L., Eeckels,R.:
Recurrent attacks of ketoacidosis with
hyperlacticacidaemia, hyperpyruvicacidaemia
and hyperalaninaemia.
Acta Paediatr.Belg. 27:21, 1973
- DENTON,R.M.,Randle,P.J. and Martin,B.R.:
Stimulation by calcium ions of pyruvate
dehydrogenase phosphotase phosphotase.
Biochem.J. 128:161, 1972
- FARRELL,D.F., Clark,A.F., Scott,C.R., Wennberg,R.P.:
Absence of pyruvate decarboxylase
activity in man: a cause of congenital
lactic acidosis.
Science 187, 1002. 1974
- GREENE,H.L.,Schubert,W.K., Hug,G.:
Chronic lactic acidosis of infancy
J.Pediat. 76:853, 1970
- HÜBNER,G.: Zur Feinstruktur von formalinfixiertem
Biopsie- und Autopsiematerial nach
Paraffineinbettung.
Virch.Arch.Abt.A Path.Anat. 351:
155, 1970
- LIE,S.O., Löken,A., Strömme,J.H. and Aagaard,Ø.:
Fatal congenital lactic acidosis in
two siblings. 1. Clinical and
pathological findings.
Acta Paediat.Scand. 60:129, 1971
- LONSDALE,D.,Faulkner,W.R., Price,J.W., Smeby,R.R.:
Intermittent cerebellar ataxia associated
with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia
and hyperalaninuria.
Pediat. 43:1025, 1969
- LUBOWITZ,H.,Crespin,S., Wessler,S., Avioli,L.V.:
Lactic acidosis.
Arch.Intern.Med. 134:148, 1974

- OLIVA, P.B.: Lactic acidosis.
Amer.J.Med. 48:209, 1970
- RAPAPORT, S.M.: Medizinische Biochemie, Lehrbuch für
Studierende und Ärzte
VEB-Verlag Volk und Gesundheit,
S. 254:266, 1969
- ROBINSON, B.H., Sherwood, W.G.
Pyruvatedehydrogenase phosphatase
deficiency: A cause of congenital
chronic lactic acidosis in infancy
Pediat.Res. 9:935, 1975
- SCHÄRER, K., Marty, A., Mühlethaler, J.P.:
Chronic congenital lactic acidosis.
Helv.Paediat.Acta 23:107, 1968
- SCRIVER, C.R. Rosenberg, L.E.:
Amino acid metabolism and its disorders.
p. 440, Saunders Company, Philadelphia,
1973
- WENDEL, U., Przyrembel, H., Becker, K., Walther, B.,
Berger, R., Bremer, H.J. :
Pyruvatdehydrogenase-Mangel—letaler
Verlauf im Säuglingsalter.
Mschr. Kinderheilk. 126:140, 1978

Weiterführende in dieser Publikation nicht zitierte Literatur:

- BAKKER, H.D., De Bree, P.K., Ketting, D., van Sprang, F.J.
Wadmann, S.K.:
Fructose-1,6-Diphosphatase deficiency:
Another enzym defect which can present
itself with the clinical features of
"Tyrosinosis".
Clinical Chimica Acta 55:41, 1974
- BICKEL, H., Molz, G.:
Aktuelle Probleme der Enzymopathien
(Referate), Verhandlungen der Deutschen
Gesellschaft für Pathologie, 55:356, 1971
- BRUNETTE, M.G., Delyin, E., Hazel, B. and Scriver, C.R.:
Thiamine-responsive lactic acidosis in
a patient with deficient low-km pyruvate
Pediatics, 50:702, 1972
- CLAVADETSCHER, P., Bischof, P., Wegmann, T.:
Lactat-Acidose nach Buformin-Medikation.
Dtsch.med.Wschr. 101:238, 1976
- COOPER, J.R., Tokawa, Y., Pincus, J.H.:
Thiamine triphosphate deficiency in
subacute necrotizing encephalomyelopathie.
Science 164:74, 1969
- ERICKSON, R.J.:
Familial infantile lactic acidosis.
J.Pediat. 66:1004, 1965
- FÖRSTER, C., Murken, J.D.:
Die subakute nekrotisierende Enze-
phalomyelopathie (Leigh)
Ein Überblick.
Mschr. Kinderheilk., 123:84, 1975
- GAUTIER, E.: Lactic acidosis in infancy.
Helv.Med.Acta 35:423, 1969
- GELLISSEN, K., Gulotta, F.:
Über die Wernicke-Enzephalopathie im
Kindesalter.
Arch.Kinderheilk. 178:185, 1969
- GIBERT, V.E.: Blood pyruvate and lactate during
febrile human infections.
Metabolism 17:943, 1968

- HACKETT, T.N., Bray, P.F., Ziter, F.A., Nyhan, W.L.,
Creer, K.M.
A metabolic myopathy associated with
chronic lactic acidemia growth failure
and nerve deafness.
J. Pediat. 83:426, 1973
- HAWORTH, J.C., Ford, J.D., Younoszai, M.K.:
Familial chronic acidosis due to an
error in lactic and pyruvate metabolism.
Can. Med. Ass. J. 97:773, 1967
- HOMMES, F.A., Polman, H.A., Reerink, J.D.:
Leigh's encephalomyopathy: an inborn
error of gluconeogenesis.
Arch. Dis. Childhood 43:423, 1968
- HUCKABEE, W.E.: Relationships of pyruvate and lactate
during anaerobic metabolism.
1. effects of infusion of pyruvate or
glucose and of hyperventilation.
J. Clin. Invest. 37:244, 1958
- HUCKABEE, W.E.: Abnormal resting blood lactate
1. The significance of hyperlactatemia
in hospitalized patients.
Amer. J. Med. 30:833, 1961
- HUCKABEE, W.E.: Abnormal resting blood lactate.
2. Lactic acidosis
Amer. J. Med., 30:840, 1961
- ISRAELS, S., Haworth, J.C., Gourley, B., Ford, J.D.:
Chronic acidosis due to an error in
lactic and pyruvate metabolism.
Pediatrics 34:346, 1964
- KARK, R.A.P., Blass, J.P. and Engel, W.K.:
Pyruvate oxidation in neuromuscular
diseases.
Neurology 24:964, 1974
- DE LAMATER, P.V., Sperling, M.A., Fiser, P.H., Phelps, D.L.,
Oh, W., Fiser, D.A.:
Plasma alanine: Relation to plasma
glucagon and insulin in the neonate.
J. Pediat. 85:702, 1974

- MORTIER, W., Michaelis, E.:
Die subakute nekrotisierende Enzephalomyelopathie bei eineiigen Zwillingen.
Pathogenetische und therapeutische Aspekte.
Mschr. Kinderheilk. 121:294, 1973
- PERRY, T.L.: Tyrosinemia associated with hypermethioninemia and islet cell hyperplasia.
Canad. Med. Asss. J. 97:1067, 1967
- POPPER, H., Schaffner, F.:
Die Leber (Struktur und Funktion)
Deutsche Übersetzung: Prof. Dr. E. Eger, Dr. J. Haller.
G. Thieme-Verlag, 1961
- PRIVE, L.: Pathological findings in patients with tyrosinemia.
Canad. Med. Ass. J. 97:1054, 1967
- ROGERS, L.E., Porter, F. St. and Sidbury, J. B.:
Thiamine-responsive megaloblastic anemia.
J. Pediat. 74:494, 1969
- SKREDE, S., Strømme, J. H., Stokke, O., Lie, S. O. and Eldjarn, L.:
Fatal congenital lactic acidosis in two siblings.
2. Biochemical studies in vivo and in vitro.
Acta Paediat. Scand. 60:138, 1971
- TILLING, W., Stein, G.:
Lactatazidose
Deutsch. med. Wschr. 95:2336, 1970
- TRANQUADA, R. E., Grant, W. J., Peterson, C. R.:
Lactic acidosis.
Arch. Intern. Med. 116:192, 1966
- TUTHILL, C. R. Der morphologische Wernicke-Komplex im frühen Kindesalter.
Arch. Psychiat. Z. Neuro. 200:520, 1960

WORSELY, H.E., Brookfield, R.W., Elwood, J.S., Noble, R.L.
and Taylor, W.H.:
Lactic acidosis with necrotizing
encephalopathy in two sibs.
Arch. Dis. Childhood 40:492, 1965

Herrn Professor Dr. Müntefering möchte ich
an dieser Stelle für die Überlassung des Themas,
für seinen Rat und seine Unterstützung bei der
Durchführung der Arbeit herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 21. September 1950 wurde ich, Leonard Smarczyk, als Sohn des Oberlokführers August Smarczyk und seiner Ehefrau Angela geborene Drysch in Vosswalde, Oberschlesien, geboren.

Nach zweijährigem Besuch der polnischen Volksschule und weiteren drei Jahren deutscher Volksschule bestand ich im Sommer 1970 am Beethoven-Gymnasium in Bonn die Reifeprüfung.

Die vorklinischen und klinischen Semester, von 1971 bis 1977, absolvierte ich an der Universität Düsseldorf, wo ich am 31. Januar 1977 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent am Maria-Hilf-Krankenhaus in Mönchengladbach.

